

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29823> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Bie, M.K. de

Title: Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease, focusing on implantable cardioverter defibrillator therapy

Issue Date: 2014-11-26

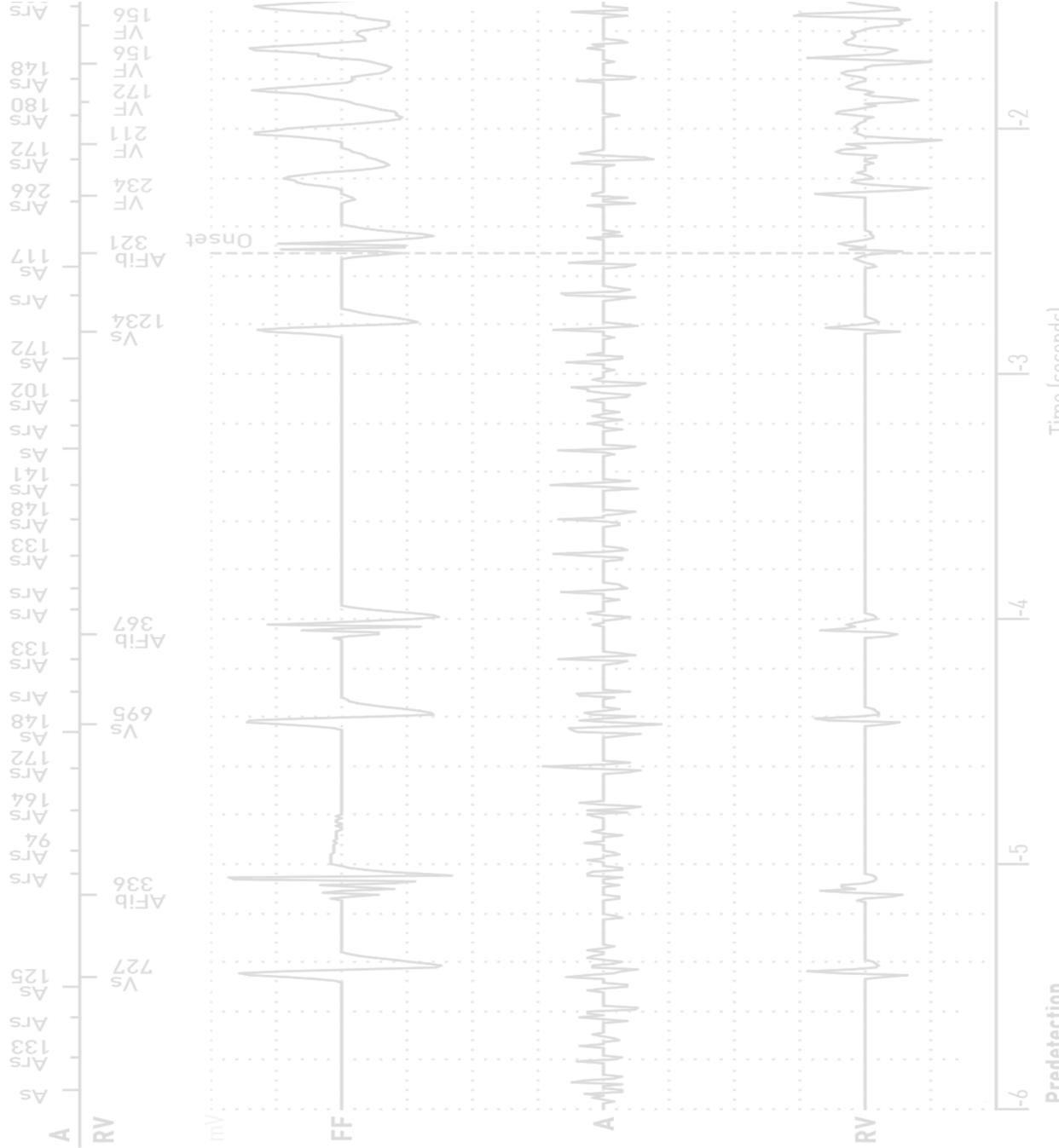
CHAPTER XV

Summary

Samenvatting

List of Publications

Curriculum Vitae



SUMMARY

The aim this thesis was to analyze (prevention of) sudden cardiac death in dialysis patients. A major part of this thesis was built around the ICD 2 study, a study protocol designated to investigate the potential benefit of prophylactic implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation in dialysis patients. Using data acquired mostly from this study protocol, several aspects of this important cause of death, in this vulnerable patient group, have been analyzed. Since this study protocol primarily focuses on prophylactic ICD implantation, the second aim of this thesis was to investigate the incidence, prevention and treatment of complications of this therapy, with special focus on patients with renal failure. In the general introduction (Chapter I) a general short overview is given of both of the main topics investigated in this thesis. Here we provide a short summary of the results.

Part I: Prevention of Sudden Cardiac Death and identifying high risk patients

Chapters II and III review current literature regarding the incidence, mechanisms and preventive strategies of sudden cardiac death (SCD) in dialysis patients (Chapter II) and in the more general population of patients with renal failure (Chapter III). As can be concluded from these chapters the incidence of SCD in patients with renal failure increases as renal function diminishes, with a particularly increased risk in patients on dialysis therapy. Next to ischemic heart disease, an important risk factor for SCD in the general population, also many disease specific mechanisms are believed to be involved in the increased risk for SCD in this patient group. Left ventricular (LV) hypertrophy and myocardial fibrosis, vascular calcification and sympathetic over activity are believed to contribute to an increased risk for SCD. In dialysis patients it is also suggested that dialysis therapy itself contributes to an increased risk for SCD. In patients with chronic kidney disease, but not on dialysis treatment, beneficial effects have been demonstrated for β -blockers, statins and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors / Angiotensin Type II Receptor Blockers. Moreover, it has been demonstrated that ICD implantation in patients with renal failure is beneficial and therefore prophylactic ICD implantation in patients with renal failure is indicated in all patients with CKD meeting current implantation criteria. However, it should be mentioned that the presence of other comorbidities such as atrial fibrillation, a wide QRS, older age and severe heart failure, negatively influence the possible benefit of ICD implantation in these patients. In dialysis patients, unfortunately, so far most trials failed to demonstrate survival benefit or reduction in SCD. Promising results have been documented however, for increasing dialysis frequency and, in a small subgroup of dialysis patients with heart failure, a beneficial effect for β -blockers was demonstrated. Regarding prophylactic ICD implantation survival improvement has been reported in dialysis patients with an indication for prophylactic ICD implantation according to current guidelines. However,

increased mortality and complication rates, counterbalancing these effects, have also been reported. In dialysis patients not meeting current ICD implantation criteria, so far data are lacking.

Chapter IV describes the rationale and study design of the Implantable Cardioverter Defibrillator in Dialysis Patients (ICD2) study protocol. This is the first study to analyze the efficacy and safety of prophylactic ICD implantation in dialysis patients, not meeting current ICD implantation criteria, in a randomized controlled setting. For this study a total of 200 dialysis patients, between the ages 55 and 80 will be included. These patients will be randomized, in a 1:1 fashion, to a control arm and an intervention arm. After an expected average follow-up of approximately 4 years, the incidences of SCD in control and study arm will then be compared as the primary end point. Moreover, also differences in total mortality, quality of life, safety and cost-effectiveness will then be assessed.

The aim of Chapter V was to assess the potential incremental prognostic value of the electrocardiogram in dialysis patients. Using a standard 12 lead ECG the spatial QRS-T angle, a vectorcardiographic parameter, associated with increased risk for cardiovascular events in various patient populations, was calculated in 277 consecutive dialysis patients. The first available routinely acquired ECG was used and, according to previously defined cut-off values, the association between an abnormal spatial QRS-T angle and all-cause mortality, and in particular also SCD, was then assessed. Based on the results it can be concluded that this simple, non-invasive and in-expensive parameter, is a significant and independent predictor of all-cause mortality and especially SCD, implying that this parameter can be used to identify high-risk patients.

Given the incremental prognostic value of the spatial QRS-T angle in dialysis patients Chapter VI then analyses modifiable echocardiographic determinants of an abnormal spatial QRS-T angle. In 94 patients, included in the ICD2-trial, the spatial QRS-T angle was calculated from the baseline ECG and the relationship with modifiable echocardiographic parameters was then assessed. It was demonstrated that among various clinical and echocardiographic variables, LV ejection fraction and LV systolic dyssynchrony were independent determinants of an abnormal spatial QRS-T angle. Moreover it was also demonstrated that among these patients, with relatively preserved LV function, significant systolic dyssynchrony was highly prevalent. These echocardiographic determinants of an abnormal spatial QRS-T angle could therefore serve as potential targets for preventing SCD in these patients.

Chapter VII focuses on a parameter that already has shown to have an incremental prognostic value in dialysis patients: diastolic function. Accurate evaluation of LV diastolic function is therefore crucial in the management and risk stratification of dialysis patients, since LV dysfunction and its determinants represent an important target for therapeutic

options aimed at improving the abysmal prognosis of these patients. Using a novel echocardiographic technique, global strain rate during isovolumic relaxation (SR_{IVR}), which in previous studies has been demonstrated to be superior compared to more conventional techniques, diastolic function was assessed and its determinants were assessed in the ICD2 study population. It was then demonstrated that using this novel technique more patients with diastolic dysfunction were identified and that LV mass and pulse wave velocity were its determinants.

As mentioned, ischemic heart disease is an important contributor to SCD in dialysis patients and it is highly present among dialysis patients. Even among those with no typical cardiac symptoms. Identifying those patients would be crucial, however, routine catheterization is considered too invasive and therefore less invasive strategies are warranted. Chapter VIII analyses the feasibility of computed tomography coronary angiography in dialysis patients. For this study 70 dialysis patients, currently enrolled in the ICD2 study protocol, with no history of PCI with stents or CABG, were included and their CT-CAG was analyzed for interpretability. Moreover the relationship between the presence of significant coronary artery disease on CT-CAG and cardiovascular end-points was assessed. The study demonstrates that despite high calcium scores, CT-CAG is feasible for the evaluation of the extent of coronary artery disease in dialysis patients, and furthermore that the presence of significant CAD is associated with events during follow-up.

Finally in Part I, in chapter IX the relationship between abdominal aortic calcification as scored on a plain lateral X-ray and the presence of coronary artery disease present on multiple slice computed tomography angiography was assessed. It was hypothesized that presence of abdominal aortic calcifications was associated with coronary artery disease, since already in the 1960's autopsy studies suggested a relationship between abdominal aortic calcification and coronary artery disease. In 90 patients the presence of significant coronary artery disease was high, 51%, and in these patients the abdominal aortic calcification score was significantly higher (10.2 ± 4.8 vs 6.3 ± 4.6 , $p < 0.05$) and each point increase in the abdominal aortic calcification score was associated with a 1.2 fold higher risk of coronary artery disease.

Part II: Implantable cardioverter therapy complications and troubleshooting

The first chapter of part II (Chapter X) systematically reviews the incidences of ICD implantation related complications. In total 11 ICD trials and 7 cardiac resynchronization therapy (CRT) trials were analyzed. This manuscript indicates that average in-hospital mortality was 2.7% in trials using both thoracotomy and non-thoracotomy ICDs, 0.2% in trials using non-thoracotomy ICDs, and 0.3% in CRT trials. Pneumothorax rates were

similar in the non-thoracotomy ICD and CRT trials (0.9%) and coronary sinus complications occurred in 2.0% of patients undergoing CRT. Lead dislodgement rates were higher in CRT trials (5.7%) than in non-thoracotomy ICD trials (1.8%).

Following the results of previous trials, Chapter XI aims to describe the incidence of implantation related complications in a clinically relevant 'real-world' population. Next to that, also predictors for the various complications were analyzed, in particular also focusing on the impact of renal failure on complications. In 3276 patients a total of 346 complications were observed. Predictors of the different types of complications were assessed and it was demonstrated that renal function impairment was associated with hematoma (OR 0.34, $p=0.03$) and cardiac device infections (HR 2.5 $p=0.05$) in particular.

Cardiac device infection is considered one of the most serious and potentially life threatening complications associated with prophylactic ICD implantation. In order to confirm this hypothesis an analysis was performed among a large clinically relevant ICD receiving population. In Chapter XII the results of this study are described, indicating a 3-year incidence of CDI of 2.6%. One-year mortality following cardiac device infection was 16.9% and it was demonstrated that, after controlling for potential confounding factors, mortality after cardiac device infection was 2.4 fold higher compared to patients who remained free from cardiac device infection.

Lead removal is an important (part) of therapy in patients with lead dislodgement, malfunction and also in case of cardiac device infections. Lead extraction procedures are associated with possible significant serious complications. Various lead extraction procedures have been suggested, most of them using lead extraction sheaths. Given the costs and possible risks, associated with the use of extraction sheaths (especially those using laser, radiofrequency, and novel cutting techniques), manual lead removal, without the use of these sheaths may be a reasonable alternative, for leads with a limited dwell time. The purpose of Chapter XIII was to assess the outcome of >250 consecutive lead removal procedures in which no lead extraction sheath was used. Based on the results of this analysis it can be concluded that clinical success using this technique can be obtained in approximately 85% with low concomitant mortality and morbidity. Especially in patients with a short dwell time (< 2.6 years) good results could be obtained.

The final chapter of part II focuses on a novel implantable cardioverter defibrillator, the entirely subcutaneous ICD (S-ICD). This device might have advantages compared to conventional ICD systems, since also the shock lead is subcutaneous. For instance it is suggested that the S-ICD might be easier to implant and will result in a lower proportion of device related complications when compared with a trans venous shock lead. However the disadvantage of this system is that it is not capable of (anti tachycardia) pacing and

moreover, for patients requiring upgrade to a cardiac resynchronization therapy device, an initially transvenously implanted device might be required. Chapter XIV reports an analysis of a large clinically relevant cohort of ICD recipients, in which the prevalence of potential suitability for S-ICD implantation was assessed. Those patients that did not require cardiac pacing, ATP and/or upgrade to CRT were considered potentially suitable for S-ICD implantation. In a cohort of over 1300 patients it was documented that approximately 55% of these patients would have been suitable for S-ICD implantation, after 5 years of follow-up. A secondary prevention indication, severe heart failure and prolonged QRS duration were indicators for non-suitability for S-ICD implantation.

Closing remarks and future perspectives

Renal failure, especially end stage renal failure requiring renal replacement therapy, is associated with an abysmal outcome. Cardiovascular mortality, in particular SCD, largely contributes to this poor outcome and therapies aiming at improving cardiovascular outcome might substantially improve survival. Prophylactic ICD implantation might be one of the interventions that could reduce the incidence of SCD and is currently being investigated in the ICD2 study protocol. This study, which is still ongoing, will provide insight in the possible beneficial effects of prophylactic ICD implantation on outcome. Moreover, this study will also address important issues as device safety and predictors of arrhythmic events in dialysis patients. The latter being not only important for optimizing patient selection, but also for providing more insight in the complex pathophysiologic mechanism of the development of ventricular arrhythmias in dialysis patients.

In the current thesis, using baseline data of ICD2 study patients and using data of a large retrospective cohort of dialysis patients, already various easily available screening modalities have been identified that could indicate patients being at particular high risk for cardiovascular mortality and morbidity. For instance, the spatial QRS-T angle can identify patients at risk for SCD. This ECG-derived parameter could therefore aid in selecting dialysis patients that might particularly benefit from prophylactic ICD implantation. Furthermore it was also demonstrated that calculating an abdominal aortic calcification score, using a simple lateral abdominal X-ray, could identify dialysis patients in whom significant cardiac disease might be present. Using these simple, non-invasive screening modalities such as the spatial QRS-T angle or an abdominal aortic calcification score, dialysis patients that particularly could benefit from more intensive cardiovascular treatment strategies can be identified and future research could focus on potential treatment strategies in these patients. These treatment strategies could include improving LV function and synchronicity, as it was demonstrated that these two parameters are associated with an abnormal spatial QRS-T angle, which, as was already mentioned, is associated with an increased risk of SCD.

The second part of this thesis focuses on the complications of prophylactic ICD

implantation. Although survival benefit is proven in various populations, it should be kept in mind that there is substantial burden of complications. Moreover, it should be kept in mind that especially patients with renal failure might experience potentially life-threatening complications. Therefore optimal patient selection is required and strategies in order to reduce complication rates should continuously be investigated. One of the latest strategies, in order to reduce complications, is the novel subcutaneous ICD, which might reduce complication rates. This novel device might particularly be interesting in hemodialysis patients, since it could reduce vascular access related problems.

SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift was om onderzoek te verrichten naar (het voorkomen van) plotse hartdood bij dialysepatiënten. Een groot deel van deze promotie is opgebouwd rondom de ICD 2 studie. Dit studieprotocol werd opgezet om onderzoek te doen naar de mogelijke voordelen van profylactische implantatie van implanteerbare cardioverter defibrillators (ICD) bij dialysepatiënten. Gebruik makend van data verkregen uit met name dit studieprotocol, werden verschillende aspecten van deze belangrijke doodsoorzaak bij deze kwetsbare patiëntenpopulatie geanalyseerd. Omdat dit studieprotocol zich met name op profylactische implantatie van ICDs richt, was het tweede doel van dit proefschrift om onderzoek te verrichten naar de incidentie, preventie en behandeling van complicaties van deze therapie, met daarbij in het bijzonder aandacht voor patiënten met nierfalen. In de algemene introductie (Hoofdstuk 1) wordt een kort overzicht gegeven van beide, in dit proefschrift onderzochte, hoofdonderwerpen.

Deel I: Het voorkomen van plotse hartdood en het identificeren van hoog risico patiënten

Hoofdstuk II en III geven een samenvatting van de huidige literatuur aangaande de incidentie en mechanismen van plotse hartdood bij mensen met nierfalen. Verder worden ook de maatregelen om de incidentie van plotse hartdood in dialysepatiënten (Hoofdstuk II) en in de meer algemene populatie van patiënten met nierfalen (Hoofdstuk III) te verlagen, beschreven.

Op basis van deze hoofdstukken kan geconcludeerd worden dat de incidentie van plotse hartdood in patiënten met nierfalen toeneemt naarmate de nierfunctie verslechterd.

Waarbij met name patiënten die dialysetherapie ondergaan een verhoogd risico hebben. Naast ischemische hartziekten, een bekende oorzaak van plotse hartdood in de algemene populatie, is de gedachte dat vele andere, ziektespecifieke, mechanismen een rol spelen in het verhoogde risico op plotse hartdood in deze patiëntenpopulatie. Linker ventrikel (LV) hypertrofie, myocardiale fibrose, vaatcalcificatie en een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel lijken ook bij te dragen aan dit verhoogde risico. Verder zijn er aanwijzingen dat ook de dialysebehandeling zelf bijdraagt aan dit verhoogde risico. In niet dialysebehoefte patiënten met chronisch nierfalen zijn er gunstige effecten gevonden voor β -blockers, statines en Angiotensin Converting Enzym Inhibitors / Angiotensin Type II Receptor Blockers. Verder is het aangetoond dat profylactische ICD implantatie in patiënten met nierfalen gunstige effecten heeft en daarom is dit dan ook geïndiceerd in alle patiënten met nierfalen die voldoen aan de huidige implantatie criteria. Als kanttekening moet daarbij wel worden gesteld dat de aanwezigheid van andere comorbiditeiten zoals atriumfibrilleren, een wijder QRS complex, oudere leeftijd en ernstig hartfalen een negatieve invloed hebben op de mogelijk gunstige effecten van profylactische ICD implantatie bij deze patiënten.

Bij dialysepatiënten hebben de grote studies helaas tot dusver nog geen overlevingsvoordeel kunnen aantonen, noch een verlaging van de incidentie van plotse hartdood. Er zijn echter wel hoopvolle resultaten getoond voor het verhogen van de dialysefrequentie en is, in een selecte groep van dialyse met hartfalen, een gunstig effect van β -blockers gedocumenteerd. Wat betreft profylactische ICD implantatie zijn er overlevingsvoordelen gerapporteerd in patiënten die volgens de huidige richtlijnen een indicatie voor deze therapie zouden hebben. Echter verhoogde sterfte en toename van complicaties, die deze gunstige effecten teniet doen, zijn ook gerapporteerd. Voor dialysepatiënten die niet aan de huidige criteria voor ICD implantatie voldoen is op dit moment nog geen data beschikbaar.

Hoofdstuk IV beschrijft de rationale en de studieopzet van het Implantable Cardioverter Defibrillator in Dialysis Patients (ICD2) studieprotocol. Dit is de eerste studie die de effectiviteit en veiligheid van profylactische ICD implantatie in dialysepatiënten, die niet voldoen aan huidige criteria voor profylactische ICD implantatie, zal gaan analyseren in een gerandomiseerde en gecontroleerde opzet. Voor deze studie zullen in totaal 200 dialysepatiënten, met een leeftijd van 55-80 jaar, worden geïncludeerd. Deze patiënten zullen in een 1 op 1 relatie worden gerandomiseerd over een controlegroep en een behandelgroep. Na een gemiddelde vervolgduur van 4 jaar zal de incidentie van plotse hartdood in de behandelgroep en controlegroep dan als primair eindpunt worden vergeleken. Verder zullen ook verschillen in totale sterfte, kwaliteit van leven, veiligheid en kosteneffectiviteit worden geanalyseerd.

Het doel van Hoofdstuk V was om de potentiële toegevoegde prognostische waarde van het elektrocardiogram in dialysepatiënten te bestuderen. Door gebruik te maken van een standaard 12 afleidingen ECG, werd de ruimtelijke QRS-T hoek, een vectorcardiografische parameter welke geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire eindpunten in verscheidene patiënten groepen, berekend in 277 opeenvolgende dialysepatiënten. Het na aanvang van dialyse eerst beschikbare, routinematig verkregen ECG, werd gebruikt en aan de hand van eerder vastgestelde afkapwaarden, werd de associatie tussen een abnormale ruimtelijke QRS-T hoek en totale sterfte, en in het bijzonder ook plotse hartdood bepaald. Op basis van de resultaten van deze studie kan geconcludeerd worden, dat deze simpele, niet invasieve en goedkope parameter, een significante en onafhankelijke voorspeller is voor totale sterfte en in het bijzonder plotse hartdood. Dit impliceert dat deze parameter gebruikt kan worden om hoog-risicopatiënten te identificeren.

Gelet op de prognostische waarde van de ruimtelijke QRS-T hoek in dialysepatiënten analyseert Hoofdstuk VI vervolgens veranderbare echocardiografische determinanten van een abnormale ruimtelijke QRS-T hoek. In 94 patiënten, geïncludeerd in de ICD2 studie, werd de ruimtelijke QRS-T hoek berekend, vanuit het baseline ECG, en de relatie met

veranderbare echocardiografische parameters werd vervolgens bepaald. Deze studie toont aan dat van verscheidene klinische en echocardiografische parameters, LV ejectiefractie en LV systolische dyssynchronie, onafhankelijke determinanten zijn van een abnormale ruimtelijke QRS-T hoek. Verder toont deze studie ook aan dat bij deze patiënten, met een relatief behouden LV-functie, de prevalentie van belangrijke systolische dyssynchronie hoog is. Deze echocardiografische determinanten zouden dus kunnen dienen als potentiële doelen om plotse hartdood bij dialysepatiënten te voorkomen.

Hoofdstuk VII richt zich op een parameter dat al eerder heeft aangetoond om toegevoegde prognostische waarde te hebben bij dialysepatiënten: diastolische functie. Het accuraat meten van LV diastolische functie is daarom cruciaal bij de behandeling en risico stratificatie van dialysepatiënten, omdat LV diastolische dysfunctie en haar determinanten belangrijke doelen vormen voor therapeutische opties die zich richten op het verbeteren van de erbarmelijke prognose van deze patiënten. Door gebruik te maken van een nieuwe echocardiografische techniek, globale strain rate tijdens de isovolumetrische relaxatie (SR_{IVR}), waarvan in eerdere studies is aangetoond dat het superieur is ten aanzien van meer conventionele technieken, werden diastolische functie en haar determinanten bepaald in de ICD2 studie populatie. Vervolgens werd aangetoond dat door gebruik te maken van deze moderne techniek meer patiënten met diastolische dysfunctie geïdentificeerd konden worden en dat LV massa en vaatstijfheid determinanten zijn van diastolische dysfunctie.

Zoals al eerder is gesteld, is ischemisch hartlijden een belangrijke determinant van plotse hartdood in dialysepatiënten en komt dit veel voor bij dialysepatiënten. Zelfs bij die patiënten, die geen typische cardiale klachten hebben. Het identificeren van deze patiënten zou derhalve cruciaal zijn echter, routinematige hartkatheterisatie van deze patiënten wordt te invasief geacht en derhalve zijn andere minder invasieve strategieën gewenst. Hoofdstuk VIII analyseert de haalbaarheid van computed tomography angiografie in dialysepatiënten. Voor deze studie werden 70 dialysepatiënten, op dit moment geïncorporeerd in het ICD2 studieprotocol, die geen voorgeschiedenis hadden van eerdere PCI met stents of CABG, geïncorporeerd en hun CT-coronairangiogram werd geanalyseerd op interpreteerbaarheid. Verder werd de relatie tussen de aanwezigheid van significant coronarialijden en cardiovasculaire eindpunten bepaald. Deze studie toont aan, dat ondanks hoge calcium scores, CT-coronairangiografie geschikt is voor de evaluatie van de ernst van coronaire hartziekten bij dialysepatiënten en tevens dat de aanwezigheid van significant coronarialijden geassocieerd is met events tijdens de follow-up.

Tot slot wordt in Deel I, in hoofdstuk IX, de relatie tussen abdominale aorta calcificatie, gescoord, aan de hand van een laterale röntgen foto, en de aanwezigheid van coronarialijden, aangetoond middels CT-angiografie, onderzocht. De hypothese was dat er een associatie is tussen de aanwezigheid en ernst van abdominale calcificaties en de

aanwezigheid van coronaire hartziekten, omdat al in de jaren 60 autopsie studies deze relatie suggereerden.

In de 90 patiënten, geïncludeerd voor deze studie, was de incidentie van significant coronarialijden hoog, 51%. In deze patiënten met significant coronarialijden was de abdominale aorta calcificatie score significant hoger (10.2 ± 4.8 vs 6.3 ± 4.6 , $p < 0.05$) en elke punt toename in deze score was geassocieerd met een 1.2x verhoogd risico op coronaire hartziekten.

Deel II: ICD gerelateerde complicaties en het oplossen van ICD gerelateerde problemen

Heet eerste hoofdstuk van deel II (Hoofdstuk X) analyseert systematisch de huidige literatuur ten aanzien van de incidentie van ICD implantatie gerelateerde complicaties. In totaal werden 11 ICD trials en 8 cardiac resynchronization therapy (CRT) trials geanalyseerd. Dit artikel laat zien dat de gemiddelde ziekenhuis mortaliteit 2.7% was in studies waarbij zowel thoracotomie als non-thoracotomie ICDs werden geïmplant, 0.2% in studies waar alleen non-thoracotomie ICDs werden gebruikt en 0.3% in CRT studies. De incidentie van pneumothorax was vergelijkbaar tussen non-thoracotomie ICD en CRT studies (0.9%) en sinus coronarius complicaties traden op in 2.0% van patiënten die een CRT implantatie ondergingen. Leaddislocatie trad vaker op in CRT studies (5.7%) in vergelijking met non-thoracotomie ICD studies.

Aansluitend op de resultaten van eerdere studies, is het doel van Hoofdstuk XI om de incidentie van ICD implantatie gerelateerde complicaties te beschrijven in een klinisch relevante 'real-world' populatie. Verder werden ook voorspellers van verschillende complicaties geanalyseerd, in het bijzonder lettend op de rol van nierfalen bij het ontwikkelen van eventuele complicaties. In 3276 patiënten werden in totaal 346 complicaties waargenomen. Voorspellers van de verscheidene complicaties werden bepaald en aangetoond werd dat een verminderde nierfunctie geassocieerd was met hematoom vorming (OR 0.34, $p=0.03$) en device gerelateerde infecties (HR 2.5 $p=0.05$).

Device gerelateerde infecties worden gezien als een van de meest belangrijke en potentieel levensbedreigende complicaties van profylactische ICD implantatie. Om deze hypothese te bevestigen werd een analyse verricht in een klinisch relevante ICD ontvangende populatie. In Hoofdstuk XII worden de resultaten van deze studie beschreven en wordt gedemonstreerd dat de 3-jaars incidentie van device infectie 2.6% is. De 1-jaars mortaliteit na device infectie is 16.9% en het werd aangetoond dat, na correctie voor potentiële confounders, de mortaliteit na device infectie 2.4x hoger is in vergelijking tot patiënten die geen device infectie ontwikkelden.

Het verwijderen van ICD/CRT leads is een belangrijk (onderdeel) van de behandeling van patiënten met leaddislocatie, malfunctionie en ook in het behandelen device infecties. De leadextractieprocedures zijn geassocieerd met ernstige complicaties en verscheidene technieken om leads te verwijderen zijn ontwikkeld, waarbij de meeste gebruik maken van zogeheten lead extraction sheaths. Gelet op de kosten en mogelijke risico's, geassocieerd met het gebruik van extraction sheaths (in het bijzonder die sheaths die laser, radiofrequentie of nieuwe snij technieken gebruiken), zou manuele lead verwijdering, zonder het gebruik van deze sheaths een redelijk alternatief kunnen vormen voor leads die een relatief korte periode in het lichaam aanwezig zijn geweest.

Het doel van Hoofdstuk XIII was om de uitkomst te na >250 opeenvolgende lead verwijderingsprocedures, waarin geen extraction sheaths werden gebruikt, te analyseren. Op basis van deze resultaten kan geconcludeerd worden dat met deze techniek klinisch succes in ongeveer 85% van de patiënten behaald kan worden en dat de met deze techniek gepaard gaande mortaliteit en morbiditeit laag is. Met name bij patiënten met een korte lead implantatie duur (<2.6 jaar) werden goede resultaten behaald.

Het laatste hoofdstuk van deel II richt zich op een nieuwe ICD, de volledig subcutane ICD (S-ICD). Dit apparaat zou voordelen kunnen hebben ten opzichte van conventionele ICD systemen omdat ook de shock en pacing leads subcutaan liggen. Bijvoorbeeld is er gesuggereerd dat de S-ICD makkelijker te implanteren is en dat een dergelijk systeem met minder complicaties gepaard zal gaan. Echter een van de nadelen van dit systeem is dat het niet de mogelijkheid heeft om (anti tachycardie) pacing uit te voeren en verder is voor patiënten die ooit een upgrade naar een CRT apparaat nodig hebben ook een initieel transveneus geïmplantieerd systeem een voorwaarde.

Hoofdstuk XIV rapporteert een analyse in een klinisch relevant cohort van ICD patiënten waarbij de prevalentie van mogelijke geschiktheid voor S-ICD implantatie werd bepaald. Die patiënten die geen cardiale pacing, ATP en of upgrade naar CRT nodig hadden, werden gezien als potentieel geschikt voor S-ICD implantatie. In een cohort van meer dan 1300 patiënten werd gedocumenteerd dat ongeveer 55% van de patiënten geschikt geweest zou zijn voor SICD implantatie na 5 jaar follow-up. Een secundaire preventie indicatie, ernstig hartfalen en verlengde QRS duur waren voorspellers voor niet-geschiktheid voor SICD implantatie.

Slotopmerkingen en toekomstperspectieven

Nierfalen, in het bijzonder, eindstadium nierfalen, waarvoor nierfunctie vervangende therapie noodzakelijk is, is geassocieerd met een erbarmelijke uitkomst. Cardiovasculaire mortaliteit, met name plotse hartdood, levert een belangrijke bijdrage aan deze slechte uitkomst en therapieën die zich richten op het verbeteren van de cardiovasculaire prognose zouden overleving substantieel kunnen verbeteren. Profylactische ICD implantatie zou

een van de interventies kunnen zijn die de incidentie van plotse hartdood zou kunnen verlagen. Deze therapie wordt momenteel dan ook onderzocht in het ICD2 studieprotocol. Dit onderzoek, wat op dit moment nog bezig is, zal inzicht geven in de mogelijke gunstige effecten van profylactische ICD implantatie op overleving. Bovendien, zal dit onderzoek ook belangrijke zaken als device veiligheid en voorspellers van plotse dood in dialyse patiënten onderzoeken. Dit laatste is niet allen belangrijk voor het optimaliseren van patiëntselectie, maar geeft ook beter inzicht in het complexe pathofysiologische mechanisme van de ontwikkeling van ventriculaire aritmie bij dialyse patiënten.

In het huidige proefschrift worden, gebruik makend van baseline data uit de ICD2 studie en data verkregen uit een groot retrospectief cohort van dialyse patiënten, verschillende makkelijk beschikbare screeningstools onderzocht waarvan wordt aangetoond dat deze dialysepatiënten met een bijzonder hoog risico op cardiovasculaire mortaliteit kunnen identificeren. Bijvoorbeeld kunnen met de spatiale QRS-T hoek, dialysepatiënten met een verhoogd risico op plotse hartdood geïdentificeerd worden. Deze van het ECG-verkregen parameter kan daarom helpen bij de selecteren van dialyse patiënten die in het bijzonder baat zouden kunnen hebben van profylactische ICD implantatie. Verder werd aangetoond dat met simpele laterale röntgen foto, dialysepatiënten met een verhoogd risico op de aanwezigheid van significant coronarialijden aangeduid kunnen worden. Door gebruik te maken van deze simpele, niet-invasieve screening modaliteiten kunnen dialysepatiënten, die in het bijzonder baat zouden kunnen hebben van meer intensieve cardiovasculaire behandelstrategieën, geïdentificeerd worden. Toekomstig onderzoek zou zich dan ook kunnen richten op potentiële behandelstrategieën in deze patiënten. Deze behandelstrategieën zouden kunnen bestaan uit therapieën die zich richten op het verbeteren van LV functie en synchroniciteit, daar het in dit proefschrift aangetoond wordt dat deze twee parameters geassocieerd zijn met een abnormale ruimtelijke QRS-T hoek, wat zoals eerder benoemd, geassocieerd is met een verhoogd risico op plotse hartdood.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de complicaties van profylactische ICD implantatie. Alhoewel een overlevingsvoordeel is aangetoond in verscheidene populaties en het mogelijk dus ook in patiënten met nierfalen een dergelijk voordeel zou kunnen bieden, moet wel in het achterhoofd gehouden worden dat er een belangrijke incidentie van complicaties is en dat mogelijk met name patiënten met nierfalen potentieel levensbedreigende complicaties kunnen ervaren. Daarom is optimale patiëntselectie een vereiste en zullen strategieën om complicatie-incidentie te doen verminderen continu onderzocht moeten worden. Een van de laatste strategieën om complicatierisico te verminderen is de nieuwe S-ICD. Dit nieuwe device zou met name ook voor dialysepatiënten interessant kunnen zijn omdat het vaattoegangsproblemen zou kunnen doen verminderen.

LIST OF PUBLICATIONS

Buiten MS*, **de Bie MK***, van der Heijden AC, Rotmans JI, Bootsma M, Groeneveld JHM et al. Chronic kidney disease and implantable cardioverter defibrillator related complications: 16 years of experience. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2014

Buiten MS, **de Bie MK**, Romans JI, Gabreels BA, van Dorp W, Wolterbeek R, Trines SA et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation: new insights in the development of atrial fibrillation in dialysis patients. *Heart* 2014;100(9):685-90

de Bie MK, Ajmone MN, Gaasbeek A, Bax JJ, Delgado V, Rabelink TJ et al. Echocardiographical determinants of an abnormal spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(12):3045-52.

Thijssen J, van den Akker. van Marle ME, Borleffs CJ, van Rees JB, **de Bie MK**, van der Velde ET et al. Cost-Effectiveness of Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Treatment: Data from a Large Clinical Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013.

de Bie MK, Buiten MS, Gaasbeek A, Boogers MJ, Roos CJ, Schuijf JD et al. CT coronary angiography is feasible for the assessment of coronary artery disease in chronic dialysis patients, despite high average calcium scores. *PLoS One* 2013;8(7):e67936.

de Bie MK, Thijssen J, van Rees JB, Putter H, van der Velde ET, Schaliij MJ et al. Suitability for subcutaneous defibrillator implantation: results based on data from routine clinical practice. *Heart* 2013;99(14):1018-23.

Yiu KH, de Graaf FR, van Velzen JE, Marsan NA, Roos CJ, **de Bie MK** et al. Different value of coronary calcium score to predict obstructive coronary artery disease in patients with and without moderate chronic kidney disease. *Neth Heart J* 2013;21(7-8):347-53.

de Bie MK, Koopman MG, Gaasbeek A, Dekker FW, Maan AC, Swenne CA et al. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace* 2013;15(2):290-6.

de Bie MK, Buiten MS, Rabelink TJ, Jukema JW. Republished: How to reduce sudden cardiac death in patients with renal failure. *Postgrad Med J* 2012;88(1041):418-24.

de Bie MK, Ajmone MN, Gaasbeek A, Bax JJ, Groeneveld M, Gabreels BA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in dialysis patients assessed by novel speckle tracking strain rate analysis: prevalence and determinants. *Int J Nephrol* 2012;2012:963504.

de Bie MK, Buiten MS, Rabelink TJ, Jukema JW. How to reduce sudden cardiac death in patients with renal failure. *Heart* 2012;98(4):335-41.

Thijssen J, Borleffs CJ, VAN Rees JB, Man S, **de Bie MK**, Venlet J et al. Implantable cardioverter-defibrillator longevity under clinical circumstances: an analysis according to device type, generation, and manufacturer. *Heart Rhythm* 2012;9(4):513-9.

de Bie MK, van Rees JB, Thijssen J, Borleffs CJ, Trines SA, Cannegieter SC et al. Cardiac device infections are associated with a significant mortality risk. *Heart Rhythm* 2012;9(4):494-8.

van Rees JB, Borleffs CJ, Thijssen J, **de Bie MK**, van Eerven L, Cannegieter SC et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator treatment in the elderly: therapy, adverse events, and survival gain. *Europace* 2012;14(1):66-73.

de Bie MK, Fouad DA, Borleffs CJ, VAN Rees JB, Thijssen J, Trines SA et al. Trans-venous lead removal without the use of extraction sheaths, results of >250 removal procedures. *Europace* 2012;14(1):112-6.

Van Rees JB, **de Bie MK**, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalijs MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(10):995-1000.

Yiu KH, de Graaf FR, Schuijff JD, van Werkhoven JM, van Velzen JE, Boogers MJ et al. Prognostic value of renal dysfunction for the prediction of outcome versus results of computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2011;108(7):968-72.

Thijssen J, Borleffs CJ, van Rees JB, **de Bie MK**, van der Velde ET, van Erven L et al. Driving restrictions after implantable cardioverter defibrillator implantation: an evidence-based approach. *Eur Heart J* 2011;32(21):2678-87.

de Bie MK, Van Rees JB, Herzog CA, Rabelink TJ, Schalijs MJ, Jukema JW. How to reduce the incidence of contrast induced acute kidney injury after cardiac invasive procedures, a review and practical recommendations. *Curr Med Res Opin* 2011;27(7):1347-57.

van Rees JB, Borleffs CJ, **de Bie MK**, Stijnen T, VAN EL, Bax JJ et al.
Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(5):556-62.

Borleffs CJ, Thijssen J, **de Bie MK**, VAN Rees JB, van Welsenes GH, van Erven L et al.
Recurrent implantable cardioverter-defibrillator replacement is associated with an increasing risk of pocket-related complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33(8):1013-9.

de Bie MK, van Dam B, Gaasbeek A, van Buren M, van Erven L, Bax JJ et al.
The current status of interventions aiming at reducing sudden cardiac death in dialysis patients. *Eur Heart J* 2009;30(13):1559-64.

de Bie MK, Lekkerkerker JC, van DB, Gaasbeek A, van BM, Putter H et al.
Prevention of sudden cardiac death: rationale and design of the Implantable Cardioverter Defibrillators in Dialysis patients (ICD2) Trial--a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(8):2151-7.

DANKWOORD

De artikelen die in dit proefschrift zijn beschreven zijn tot stand gekomen op de afdeling cardiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Graag wil ik iedereen bedanken met wie ik in deze periode heb mogen samenwerken en wil ik een aantal mensen in het bijzonder noemen.

Allereerst mijn enorme dank voor alle nefrologieafdelingen betrokken bij de ICD2 studie zonder de inzet van de nefrologen en dialyseverpleegkundigen was het nooit gelukt om al meer dan 100 patiënten te kunnen includeren en zal het nooit lukken om de 200 te halen. In het bijzonder dank voor dr. Van Dam, dr. Van Buren, dr. Krol, dr. Gabreels, dr. Groenveld, dr. Van Dorp, hr. Rikhof, dr. Koopman, en drs. Gaasbeek voor hun inzet.

Uiteraard wil ik alle staffleden, het stafsecretariaat, de studie-nurses, de poli- en afdelingssecretaresses, verpleging op de afdeling cardiologie, alle cathkamermedewerkers, alle pacemaker technici, de echolaboranten en alle overige medewerkers van het hartcentrum bedanken.

Mijn 'tuincollega's': Joanne, Sjoerd, Laurens, Maaïke, Ivo, Gabya, Roxane, Hadrian, Dennis, Jan, Rutger, Roderick, Jan-Willem, Jael, Ellen, Jaap, Mark, Fleur, Joella, Carine, Sum-Che, Louisa, Noor, Sander, Eline, Jeffrey, Marlieke, Helene, Ulas en Thijs. Bedankt voor de gezelligheid. Maurits, mooi dat je het stokje zo enthousiast over hebt genomen. Hans, Kees en Joep, wat we hebben veel gelachen samen!

Mijn huidige collega's in het Rijnland ziekenhuis. Jullie hebben de overstap van onderzoek naar kliniek makkelijk en leuk gemaakt. Dagelijks ga ik met veel plezier naar het warme nest in Leiderdorp !

Schjeycke Baeszen: Geert, Stijn, Bas, Sebastiaan, Floris, Thomas, Jasper en Chris, een vriendschapsband die sinds 2001 met het jaar sterker wordt, net als de verhalen!

Frank, Mark, Sander, Tom (Delhez), Tom (v. Dijk), dank voor de vele avonden broodnodige gezelligheid die een welkome afleiding waren na dagen van inclusiestress.

Boris en Stijn, LUMC-buddies, dank dat ik altijd bij jullie van me af mocht praten als het even wat minder ging!

Lieve Hoogslag familie, dank voor jullie interesse en bemoedigende woorden.

Geert en Andras, dank dat jullie mijn paranimfen willen zijn. Heel bijzonder dat 2 mensen die mij zo kunnen inspireren nu aan m'n zijde staan om m'n magnum opus te verdedigen.

Lieve pap en mam, Andras, Sarolta en Zsuzsi dank voor jullie ongoing support en vertrouwen.

Lieve Georgette, geen publicatie weegt op tegen het mooiste wat deze promotie mij heeft gebracht, de relatie met jou. Zonder jouw onvoorwaardelijke steun was het nooit mogelijk geweest om het af te ronden. Ik houd van jou!

CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd geboren op 17 juli 1983 in Dordrecht. In 2001 behaalde hij zijn eindexamen aan het Christelijk Gymnasium te Utrecht. Van 2001 tot en met 2008 studeerde hij geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Tijdens zijn doctoraalfase was hij betrokken bij wetenschappelijk onderzoek naar pre operatieve cardiovasculaire evaluatie. Hij deed dit onderzoek onder leiding van dr. X. H. Krauss. Na het behalen van zijn artsexamen in 2008, startte zijn promotieonderzoek op de afdeling cardiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum onder leiding van Prof. Dr. Jukema, Prof. Dr. Rabelink en dr. Van Erven. Een selectie van de onderzoeksresultaten staan beschreven in dit proefschrift. Per 1 December 2011 is hij begonnen aan de klinische opleiding cardiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum (opleider: Prof. Dr. M.J. Schalij). Recent heeft hij zijn vooropleiding Interne Geneeskunde afgerond in het Rijnland Ziekenhuis te Leiderdorp (opleider Dr. MJFM Janssen) en is hij nu bezig met zijn B-jaar cardiologie in hetzelfde ziekenhuis (opleider Dr. CJHJ Kirchhof).